

Critères de risque de cancer invasif devant une hyperplasie atypique à la biopsie : implications thérapeutiques

S. BENDIFALLAH *, E. DARAI
(Paris)

Résumé

But - Le diagnostic histologique d'une hyperplasie atypique du sein (HA) est devenu classique et fréquent depuis la mise en place du dépistage organisé du cancer du sein. La classification de l'OMS de 2003 distingue trois groupes lésionnels aux caractéristiques histologiques et moléculaires propres. De nombreux auteurs se sont intéressés aux critères de risque de cancer en cas d'HA à la biopsie. Le but de ce travail est d'en présenter les résultats ainsi que les implications thérapeutiques.

Matériels et méthodes - Sur la base d'une consultation des données Medline en utilisant les mots clés : « hyperplasie atypique ; biopsie percutanée ; exérèse chirurgicale ; cancer du sein ; facteurs de risque », nous avons retenu les éléments pertinents pour la pratique clinique dans les domaines de l'épidémiologie, du diagnostic et de la prise en charge à partir des articles de langue anglaise et française.

Conclusion - La prise en charge des patientes présentant une hyperplasie atypique du sein est actuellement discutée en raison des incertitudes pesant sur leur diagnostic, leur signification clinique et leur pronostic. Une collaboration pluridisciplinaire est à privilégier.

Université Pierre et Marie Curie - Paris 6 - APHP - Hôpital Tenon - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

* Correspondance : sofiane.bendifallah@yahoo.fr.

Mots clés : hyperplasie atypique, biopsie percutanée, exérèse chirurgicale, cancer du sein, facteurs de risque

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

Avec le développement du dépistage individuel et organisé du cancer du sein dans les pays développés, il est rapporté une augmentation du nombre de biopsies réalisées pour des anomalies radiologiques isolées (microcalcifications suspectes ou indéterminées ou surdensité). Dans ce cadre une augmentation de fréquence des lésions d'hyperplasie atypique mammaire (HA) diagnostiquées en anatomopathologie est rapportée. La fréquence observée des lésions mammaires isolées d'HA sur une série de biopsies mammaires chirurgicales était respectivement de 3,6 % [1] et de 23 % en 1985 et en 2007 [2]. Au sein de la population générale, bien que la fréquence exacte des HA reste inconnue, ces lésions représenteraient presque 4 % des pathologies bénignes du sein [3]. La classification internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) divise les HA en trois groupes : les hyperplasies canalaire atypiques (HCA), les néoplasies lobulaires (NL) et les métaplasies cylindriques avec atypies (MCA) [4] (Tableau 1 [5]). La signification clinique de ces lésions est controversée. Toutes ces lésions sont au moins des marqueurs de risque de cancer du sein : leur présence classe la patiente dans un groupe à risque accru de cancer du sein homo- et controlatéral par rapport à la population générale. Parmi ces HA du sein, certaines ne sont pas un simple marqueur de risque mais probablement de véritables précurseurs de lésions malignes invasives, constituant alors une étape nécessaire mais non suffisante dans l'histoire naturelle du développement du cancer [6, 7]. En pratique clinique, la découverte d'une HA sur un prélèvement mammaire peut être à l'origine de difficultés de diagnostic positif et différentiel pour l'anatomopathologiste lorsqu'il existe une incertitude sur la

représentativité histologique du signal prélevé, cette incertitude étant à l'origine du risque de sous-estimer une lésion invasive ou *in situ*. En pratique cela impose une surveillance accrue si ces lésions sont de simples marqueurs de risque de cancer, voire une exérèse chirurgicale complète permettant l'étude de la totalité du signal si les lésions sont considérées comme des lésions précurseurs. D'autres options thérapeutiques reposant sur la chimio-prévention ont également été suggérées dans la littérature internationale sans que ces modalités thérapeutiques soient encore validées en France [8, 9]. La caractérisation de critères fiables et reproductibles de cancer invasif devant une HA est une étape essentielle dans la compréhension de ces lésions et la mise en place d'une prise en charge adaptée. En effet, elle permet de sélectionner les patientes qui doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale et celles qui peuvent faire l'objet d'une surveillance simple.

Tableau 1 - Caractéristiques des trois types d'HA du sein : hyperplasie canalaire atypique (HCA), néoplasie lobulaire (NL), métaplasie cylindrique avec atypie (MCA). D'après Lavoué et coll. [5]

| Types | HCA | NL | MCA |
|--|---|---|---|
| Description | Prolifération cellulaire monomorphe intracanalair avec une partie des caractéristiques cytologiques et architecturales des carcinomes canalaire in situ (noyau rond et/ou rapport nucléocytoplasmique stable et/ou architecture cellulaire régulière sans organisation particulière). Une lésion comportant toutes ces caractéristiques histologiques du CCIS mais faisant moins de 3 mm appartient aussi à la définition d'HCA | Prolifération de cellules monomorphes, de petite taille et non cohésives (du fait de l'absence d'expression de la E-cadhérine) qui distendent l'unité terminale ductulo-lobulaire avec possible extension pagétoïde dans les canaux galactophores | Remplacement des cellules lumbinales normales de l'unité terminale ductulo-lobulaire par 1 à 3-5 couches de : (1) cellules cylindriques (cellules à pôle apical proéminent et présentant des sécrétions intra-lumbinales) ; (2) avec des atypies légères (variabilité de la hauteur de ces cellules, rapport nucléocytoplasmique plus élevé, noyaux ronds avec nucléoles, perte de la polarité par rapport à la basale. . .). Absence d'atypies architecturales |
| Immunohistochimie | E-cadhérine+ 34BE12±RE+ et RP+CK 5- et CK18+ | E-cadhérine- 34BE12±RE+ et RP+ Ki 67 bas, CK5- et CK18+ | E-cadhérine+ 34BE12-, RE+ et RP+Ki67 bas, CK 5- et CK18+ |
| Corrélation avec les altérations génomiques du cancer invasif | 45 % des HCA présentent une perte d'hétérozygotie | Perte d'hétérozygotie 1q, 16q, 17p comparable au carcinome lobulaire infiltrant | |
| Âge moyen au diagnostic (ans) | 46 | 46 | Inconnu |
| Risque relatif de cancer du sein | RR ≥ 4 | RR : 6-10 | Inconnu |
| Continuum avec la lésion invasive | Oui | Oui | Inconnu |

I. MÉTHODOLOGIE ET OBJECTIFS

Une recherche bibliographique a été réalisée à partir de la base de données *Medline* avec les mots clés suivants : hyperplasie canalaire atypique ; métaplasie cylindrique atypique ; néoplasie lobulaire ; biopsie percutanée ; exérèse chirurgicale ; cancer du sein, facteurs de risque ; modèle de prédiction, recensant les méta-analyses, les essais cliniques, les recommandations pour la pratique clinique, dans les revues de langue anglaise et française publiées entre janvier 2000 et juin 2013. Une première sélection a permis d'extraire 200 publications. Après une lecture du titre et du résumé, 53 publications ont été conservées pour ce chapitre. Les études ont été sélectionnées sur la base de critères de qualité méthodologique et de pertinence des résultats rapportés. L'objectif de cet article est de définir :

- les différents types d'hyperplasies atypiques et le risque carcinologique respectif ;
- les critères et les modèles de risque de cancer invasif devant une hyperplasie atypique ;
- les implications thérapeutiques lorsque le clinicien est confronté à ce type de lésions.

II. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES HYPERPLASIES ATYPIQUES

Les HA du sein, aussi appelées lésions histologiques à risque de cancer du sein, partagent toutes une hyperplasie épithéliale (c'est-à-dire une prolifération de ces cellules au-delà de l'architecture en double épaisseur cellulaire de l'épithélium tapissant les galactophores et lobules mammaires), associée à un aspect pathologique de ces cellules et de leur agencement [1]. La classification internationale de l'OMS des tumeurs du sein de 2003 [4] individualise les atypies épithéliales lobulaires sous le terme de néoplasie intra-lobulaire (LIN), et les atypies épithéliales canalaire sous le terme de néoplasie intracanaulaire (DIN). Ces dernières sont séparées en deux groupes : les atypies planes (DIN IA ou métaplasie cylindrique avec atypies) et les atypies non planes correspondant à l'hyperplasie canalaire atypique (HCA, DIN IB).

II.1. Classification des néoplasies intracanalaires (DIN)

- les DIN 1A : elles correspondent aux HCA de type plan (métaplasie cylindrique atypique) ;
- les DIN 1B : elles correspondent aux HCA cribriformes ;
- les DIN 1C : elles correspondent aux carcinomes intracanaux de grade 1 (bas grade) ;
- les DIN 2 : elles correspondent aux carcinomes intracanaux de grade 2 (grade intermédiaire) ;
- les DIN 3 : elles correspondent aux carcinomes intracanaux de grade 3 (haut grade).

II.2. Classification des lésions intraépithéliales lobulaires (LIN)

Selon les différents stades, on observe les aspects morphologiques suivants :

- LIN1 (HLA) : comblement cellulaire partiel sans distension (fréquence 10 %) ;
- LIN2 (HLA/CLIS) : comblement et distension sans confluence (fréquence 80 %) ;
- LIN3 (CLIS) : comblement, distension, confluence, atypies, cellules en « bague à chaton », nécrose centrale, calcifications (fréquence 10 %).

L'aspect pléomorphe observé surtout dans le LIN3 pourrait être un critère plus péjoratif.

III. RISQUE CARCINOLOGIQUE DES HYPERPLASIES ATYPIQUES

III.1. Général

Le risque absolu de développer un cancer infiltrant lorsqu'il existe initialement des lésions épithéliales atypiques isolées est de 2,8 à 5 ans (IC 95 % = 1,4 à 5,5) et de 5,5 à 10 ans (IC 95 % = 3,3 à 9,9) [1, 10]. Les patientes atteintes de NL présentent un risque plus élevé de cancer du sein par rapport aux patientes présentant une HCA. Lorsque l'on considère l'ensemble des cancers du sein (invasif et *in situ*), l'odds ratio pour les patientes ayant une HCA est de 3,09 contre 5,49 dans les NL. Lorsque les deux types d'hyperplasies coexistent, l'odds ratio est de 6,94 [2].

III.2. Hyperplasie canalaire atypique

L'HCA appartient aux lésions bénignes avec risque carcinologique intermédiaire [2]. Elle serait associée à un risque relatif modérément élevé de développer un carcinome invasif (risque relatif de 4) [3, 11]. De nombreux travaux suggèrent que les HCA seraient une entité lésionnelle précurseur des carcinomes canauxaires *in situ* (CCIS) de bas grade [11, 12-16]. Les principaux types de cancers lors du diagnostic d'HCA sont les CCIS et les carcinomes canauxaires micro-invasifs.

Ce risque carcinologique est à pondérer avec les autres facteurs de risque reconnus favorisant la survenue de cancer que sont l'âge et les antécédents familiaux et le statut ménopausique. Ce risque se majorerait d'autant plus que la patiente est jeune (moins de 45 ans exposée à un risque deux fois plus important de développer un cancer que chez une patiente âgée de plus de 55 ans) [3]. De façon similaire le statut ménopausique des patientes est associé à un risque de développer un cancer lorsque les lésions atypiques sont présentes avant la ménopause [12].

III.3. Risque carcinologique des néoplasies lobulaires

La fréquence des carcinomes invasifs, qu'ils soient canauxaires ou lobulaires est d'environ 14 à 20 % dans les néoplasies lobulaires [1, 17, 18]. Ce cancer survient en moyenne 14,8 ans après le diagnostic d'atypies lobulaires. Le risque relatif de cancer invasif des NL est 3,1 à 7,3 avec une atteinte homolatérale dans 61,3 à 68 % et controlatérale dans 24 % [2, 18]. Les lésions de NL seraient des indicateurs mais également des précurseurs de cancer invasif [19].

III.4. Hyperplasie atypique après prélèvement percutané : critères associés au risque de cancer infiltrant ou de carcinome canalaire *in situ*

Les études anciennes de Dupont et Page [5, 6], basées sur des analyses rétrospectives, ont permis de séparer les lésions bénignes en : non proliférantes, proliférantes avec et sans atypies. L'association de ces lésions à l'âge, à une histoire familiale de cancer du sein, majore significativement le risque pour des lésions simples et la fréquence du caractère atypique. D'après un travail de Degnim *et coll.*, il existe des critères pouvant aggraver ce risque relatif (Tableau 2).

Tableau 2 - Critères de risque de cancer en cas d'HA. Selon Degnim et coll. [10]

| Critères | Risque relatif (95 % IC) |
|---|--------------------------|
| Âge au diagnostic | |
| < 45 | 6,76 (3,24-12,40) |
| 45-55 | 5,10 (3,33-7,48) |
| > 55 | 2,87 (1,94-4,10) |
| Focalité des lésions | |
| 1 | 2,33 (1,49-3,46) |
| 2 | 5,26 (3,29-7,96) |
| > = 3 | 7,97 (4,87-12,30) |
| Calcifications | |
| Absente | 3,21 (1,90-5,08) |
| Présente | 4,21 (3,10-5,58) |
| Associée à < 3 foyers lésionnels | 3,10 (2,09-4,43) |
| Associée à > = 3 foyers lésionnels | 10,4 (6,13-16,40) |
| Type histologique | |
| Lobulaire | 3,67 (2,54-5,13) |
| Canalaire | 3,83 (2,53-5,58) |
| Canalaire et lobulaire | 7,10 (2,31-16,5) |
| Histoire familiale de cancer du sein | |
| Aucune | 3,81 (2,60-5,37) |
| Faible | 5,59 (3,20-9,09) |
| Forte | 3,59 (1,96-6,03) |
| Indication initiale de la biopsie | |
| Masse palpable | 4,55 (3,13-6,39) |
| Anomalies radiologiques | 3,36 (2,30-4,74) |

III.5. Hyperplasie atypique après prélèvement percutané : outils d'estimation du risque de cancer du sein (Tableau 3)

Depuis une vingtaine d'années, de nombreux auteurs ont proposé des modèles de calcul pour estimer le risque individuel de cancer du sein. Ces modèles intègrent différents facteurs de risque. Ces outils de prédiction peuvent être utiles pour la pratique clinique, notamment dans le cadre d'une évaluation globale du risque et servir à l'élaboration d'« un programme personnalisé de surveillance (PPS) ».

III.6. Modèle de Gail [20]

C'est le premier modèle à avoir été proposé. Il prend en compte : l'âge de la patiente, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse menée à terme, le nombre de biopsies, les antécédents d'hyperplasie atypique, le nombre de cancers du sein chez les apparentées au premier degré. Cependant ce modèle surestime le risque de cancer en cas d'HA.

Tableau 3 - Modèles de prédiction du risque de cancer invasif en cas d'HA

| Étude | Critères | Prédiction | Implications en pratiques cliniques |
|------------------|---|--|--|
| Boughey [20] | <ul style="list-style-type: none"> • Mutation BRCA1/2 • Âge des ménarches • Parité • Âge à la première grossesse • Âge de ménopause • HCA ou NL ou CIS • <i>Body mass index</i> | Risque de cancer du sein à 10 ans | Le modèle surestime le risque de cancer en cas d'HA à 10 ans |
| Pankratz [21] | <ul style="list-style-type: none"> • Âge • Âge aux premières règles • Âge à la première grossesse menée à terme • Nombre de biopsies • Antécédents d'hyperplasie atypique • Nombre de cancers du sein chez les apparentées au premier degré | Risque de cancer du sein à 5 ans | Le modèle surestime le risque de cancer en cas d'HA à 5 ans Le modèle sous-estime le risque de cancer en cas d'HA après 13,7 années de suivi |
| Ko [22] | <ul style="list-style-type: none"> • Palpabilité de la lésion • Présence de microcalcifications en mammographie • Taille de la lésion • Âge au diagnostic • Lésion focale ou étendue | Taux de sous-estimation de cancer en cas d'HCA | Validation externe par Bendifallah <i>et coll.</i> Le taux de sous-estimation globale était de 19 % (20/107). L'aire sous la courbe ROC pour le modèle de régression logistique a été de 0,51 (95 % intervalle de confiance : 0,47 à 0,53). Le modèle était mal calibré. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient de 90 %, 22 %, 20 % et 89 %, respectivement, au seuil de pertinence. |
| Bendifallah [24] | <ul style="list-style-type: none"> • Âge • Statut ménopausique | Taux de sous-estimation de cancer en cas d'HCA | Modèle de partition réursive et de régression logistique |

III.7. Modèle de Tyrer-Cuzick [21]

Ce modèle permet de combiner les facteurs génétiques, l'exposition aux estrogènes endogènes, l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque histologique de façon plus détaillée en prenant notamment en compte : l'IMC, l'âge des premières règles, l'âge à la ménopause, l'âge de la première grossesse menée à terme, l'histoire familiale avec les notions de cancers ovariens, la bilatéralité des lésions, l'âge au diagnostic, les antécédents de lésions bénignes (carcinome lobulaire *in situ* [CLIS], hyperplasie atypique). La pertinence prédictive de ce modèle n'est cependant pas démontrée en pratique clinique.

III.8. Score de Ko [22]

Le score de Ko *et coll.* obtenu après régression logistique permettait d'assigner aux variables du modèle un nombre de points en fonction de leur poids respectif, c'est-à-dire en fonction de la valeur du coefficient de régression de chacune d'elle. L'objectif des auteurs était de proposer un outil pour sélectionner le sous-groupe de patientes éligibles à une surveillance simple en raison de leur faible risque de lésions invasives. Au score seuil $\leq 3,5$ proposé par les auteurs (sensibilité et valeur prédictive négative = 100 %), le modèle définit un sous-groupe de patientes présentant un taux de sous-estimation nul en population de développement. En validation sur une large population multicentrique française, la pertinence clinique de la sélection n'a pu être démontrée [23].

Bendifallah *et coll.* [24] ont également rapporté un modèle de régression logistique et une analyse basée sur une partition récursive en cas d'HCA. Le modèle de partition récursive (encore appelé segmentation par arbre binaire ou partitionnement récursif) permettait de créer un arbre de décision basé sur plusieurs variables dichotomiques (l'âge des patientes et le statut ménopausique) afin de classer correctement les membres de la population. Cependant aucune de ces deux approches n'a permis de sélectionner le sous-groupe de patientes à faible risque.

IV. HYPERPLASIE ATYPIQUE APRÈS PRÉLÈVEMENT PERCUTANÉ : IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES [25]

La décision thérapeutique repose sur une prise en charge pluridisciplinaire. En effet, la difficulté dans l'indication chirurgicale réside dans le risque de sous-évaluation des lésions invasives mais aussi de sur-traitement. Comme nous l'avons rapporté, la signification clinique des HA diagnostiquées sur un prélèvement percutané est largement discutée dans la littérature et oscille entre simple marqueur de risque de cancer du sein pour les MCA, à précurseur de cancer invasif en cas de NL ou d'HCA. Si l'HA est un marqueur de risque, dès lors la chirurgie d'exérèse ne présente pas de bénéfice thérapeutique et il convient de développer une stratégie de prévention primaire dans cette population à risque de cancer du sein. En revanche, si l'HA est un précurseur de cancer invasif, la chirurgie d'exérèse complète devient indispensable dans un but de prévention secondaire du cancer du sein. En pratique, le

diagnostic histologique d'une HA est difficile. Cette difficulté de diagnostic histologique sur un prélèvement mammaire est expliquée par la petite taille et le caractère morcelé du prélèvement. Les conséquences sont respectivement le risque de faux négatifs et le risque de sous-estimer, et donc de méconnaître une lésion histologique à risque ou invasive.

IV.1. La métaplasie cylindrique avec atypie isolée sur biopsie percutanée mammaire

L'individualisation de la MCA est récente et peu de publications rapportent le taux de sous-estimation des lésions mammaires lors de la présence de MCA isolée sur la biopsie percutanée. Cependant, ce taux de sous-estimation d'un CCIS ou d'un carcinome invasif oscille entre 13 et 30 % sur des séries à faible effectif [26]. Son incidence en cas de localisation isolée est d'environ 3,5 % des biopsies chirurgicales [27]. La MCA est fréquemment découverte sur des microcalcifications ACR4 (50 à 75 % des cas). La MCA peut coexister avec les autres HA : HCA et NL. Elle est considérée comme un précurseur de cancer : CCIS de bas grade et cancer invasif en particulier tubuleux. Elle a cependant un très faible potentiel évolutif. À ce jour, bien que peu de publications aient été rapportées, et que les séries sur le sujet comportent de faibles effectifs, une exérèse chirurgicale complémentaire est préconisée [25].

IV.2. L'hyperplasie canalaire atypique isolée sur biopsie percutanée mammaire

La découverte d'une HCA isolée à la biopsie percutanée est à l'origine d'une problématique explorée par de nombreux auteurs qui est la sous-estimation des lésions invasives ou *in situ*. Selon les techniques utilisées (taille des aiguilles, système d'aspiration, persistance du signal radiologique), le taux de sous-estimation peut varier de 17 à 38 % [28-31]. Malgré l'augmentation de la taille des aiguilles à 11G, voire à 9G, qui améliore le taux de faux négatifs, celui-ci reste trop important et une exérèse chirurgicale secondaire reste indispensable et recommandée [28-31]. Certains auteurs ont étudié de manière rétrospective les séries de biopsies percutanées corrélées à l'exérèse chirurgicale secondaire : il apparaît que le nombre de foyers d'HCA inférieur à deux (voire trois) à la biopsie percutanée permet de ne pas avoir de sous-estimation de CCIS ou CI [32-34] ; ces auteurs ajoutent parfois, comme critères de non-reprise, la taille lésionnelle radiologique

(inférieure à 6 mm) ou l'absence de microcalcifications résiduelles [32-34]. Les principaux critères associés au risque de sous-estimation sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 - Critères de risque de cancer invasif en cas d'hyperplasie canalaire atypique isolée sur biopsie percutanée mammaire

| Auteurs | Type d'étude | Taille de biopsie | Taux de sous-estimation n (%) | Critères de risque de cancer invasif |
|---------------|---------------------|---|---|--|
| Ancona [35] | Étude rétrospective | 11-gauge VABB | 19/98 (19,4 %) | Lésion > 7 mm en mammographie 2 foyers d'HCA Ablation incomplète des calcifications par la biopsie ATCD familiaux ou personnels de cancer du sein |
| Nguyen [36] | Étude rétrospective | 9- ou 11-gauge VABB (excepté 3 avec 14-Gauge) | 16/121 (13,2) | Calcifications résiduelles < 5 % |
| Khor [37] | Étude rétrospective | 9- ou 11-gauge VABB | 20/101 (19,8) | 3 foyers ou plus d'HCA |
| Allison [38] | Étude rétrospective | 9-ou 11-gauge VABB | 20/97 (20,6) | CCIS associé 3 foyers ou plus d'HCA |
| Penco [39] | Étude rétrospective | 11- ou 8-gauge VABB | 13/46 (28,2) | Calcifications résiduelles |
| Deshaies [40] | Étude rétrospective | 11 ou 14-gauge VABB | 132/415 (31,3) | Lésion palpable Autres lésions radiographiques que des microcalcifications Lésion de papilloma associée Faible volume de matériel histologique |
| Wagoner [41] | Étude rétrospective | 11-gauge VABB (excepté 7 avec 14-Gauge sous contrôle échographique) | 16/41 (39) si > 2 foyers 6/82 (7) si ≤ 2 foyers 0 % si pas de lésion résiduelle | Calcifications résiduelles Atteinte diffuse d'HCA |
| Ko [22] | Étude rétrospective | 14-gauge VABB (excepté 24 avec 11-Gauge) | 34/74 (45,8) | Âge (> 50 ans) Microcalcification à la mammographie Taille de la lésion > 15 mm |
| Forgeard [42] | Étude rétrospective | 11-gauge VABB | 29/116 (25) | Taille de la lésion > 20 mm Calcifications résiduelles |
| Bedei [43] | Étude rétrospective | 11-gauge VABB | 2/17 (11,8) | Taille de la lésion > 20 mm Faible volume de matériel histologique |
| Sneige [44] | Étude rétrospective | 11-gauge VABB (excepté 3 avec 14-Gauge) | 3/42 (7) | Calcifications résiduelles HCA dans plus de 2 lobules |
| Ely [45] | Étude rétrospective | 11 ou 14-gauge VABB | 17/47 (36,2) | ≥ 4 foyers d'HCA |
| Adrales [46] | Étude rétrospective | 11-gauge VABB | 9/62 (15) | Calcifications résiduelles ATCD personnel ou familial de cancer du sein |

VABB : Vacuum Assisted Breast Biopsie ; ATCD : antécédent

IV.3. La néoplasie lobulaire isolée sur biopsie percutanée mammaire

La plupart des auteurs proposent une exérèse chirurgicale secondaire systématique devant la découverte de NL à la biopsie percutanée [47-49]. Certains auteurs discutent de l'absence d'exérèse chirurgicale systématique, sous réserve d'une discussion pluridisciplinaire, s'assurant de l'absence de critères histologiques péjoratifs (lésion lobulaire active envahissant de multiples lobules et ductules, images morphologiques histologiques confondantes entre CCIS et CLIS mais dont l'immunohistochimie fait classer la lésion en NL), de l'absence de signal radiologique non résolu par la NL (comme un syndrome de masse ou une désorganisation architecturale), de l'absence de microcalcifications résiduelles et de l'absence d'antécédents familiaux forts ou personnels de cancer du sein [50, 53]. L'exérèse chirurgicale secondaire systématique est actuellement l'attitude recommandée. La prise en charge thérapeutique est fonction du type de lésions lobulaires, divisé en trois catégories LIN1 à 3, avec trois sous-types pour le LIN3 [52].

- LIN 1 : surveillance. Une biopsie chirurgicale peut être discutée en cas de facteurs de risque ou de discordance radiopathologique ;
- LIN2 : biopsie chirurgicale puis surveillance comme pour les LIN1 ;
- LIN3 : exérèse chirurgicale puis décision en fonction du résultat anatomopathologique :
 - LIN3 de type 1 (non pléomorphe et sans nécrose et sans cellules en bague à chaton) : pas de reprise chirurgicale si les berges sont atteintes, comme pour les LIN1 et 2 ; pas de radiothérapie ni d'hormonothérapie ;
 - LIN 3 de type 2 ou 3 (type 2 : cellules proliférantes de type bague à chaton ou pléomorphe ; type 3 : distension acineuse avec nécrose) : obtention de berges saines pour le contingent pléomorphe et/ou avec nécrose et/ou avec cellules en bague à chaton. La notion de marge minimale dans ces cas n'est pas définie. Une radiothérapie peut être discutée et reste optionnelle : elle peut se justifier s'il s'agit d'une forme étendue, sachant que le risque de retrouver de l'invasif est de 25 % en cas de LIN3 pléomorphe. Dans ces cas difficiles et rares, une relecture anatomopathologique dans un centre de référence peut être proposée. Certains ont proposé en option de ne pas réaliser d'exérèse chirurgicale si les éléments suivants sont

réunis : absence de critères histologiques péjoratifs ; absence de signal radiologique résiduel ; absence d'antécédents importants familiaux ou personnels de cancer [53].

CONCLUSION

La découverte de lésions d'HA sur une biopsie percutanée mammaire indique une exérèse chirurgicale quasi systématique, quels que soient la taille de l'aiguille de biopsie utilisée et le nombre d'échantillons réalisés. La prise en charge impose une discussion pluridisciplinaire afin de permettre une évaluation du risque pour chaque patiente. Cette dernière doit tenir compte des antécédents familiaux et personnels de néoplasie, de la présence de microcalcifications résiduelles après biopsie, des prédispositions génétiques et de certaines caractéristiques histologiques. L'utilisation de modèles de risque reste encore limité pour une pratique clinique.

Bibliographie

- [1] De Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Vincent-Salomon A, Soubeyran I, Picot V *et al.* Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch* 2007;451:1-10.
- [2] Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109(2):180-7.
- [3] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K *et al.* Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-37.
- [4] Tavassoli F, Millis R, Boecker W, Lakhani S. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 2003:60-76.
- [5] Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, Audrain O, Bouriel C, Levêque J. Atypical epithelial hyperplasia of the breast: current state of knowledge and clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 Feb;39(1):11-24
- [6] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55(11):2698-708.
- [7] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65(3):518-29.
- [8] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [9] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A *et al.* Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
- [10] Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA *et al.* Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2671-7.
- [11] Tavassoli FA, Schnitt SJ, Hoeffler H, editors. Intraductal proliferative lesions. Lyon, France: IARC Press 2003.
- [12] Goldstein NS, O'Malley BA. Cancerization of small ectatic ducts of the breast by ductal carcinoma *in situ* cells with apocrine snouts: a lesion associated with tubular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1997;107(5):561-6.
- [13] Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1521-7.
- [14] Oyama T, Maluf H, Koerner F. Atypical cystic lobules: an early stage in the formation of low-grade ductal carcinoma *in situ*. *Virchows Arch* 1999;435(4):413-21.
- [15] Tavassoli FA. Ductal carcinoma *in situ*: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11(2): 140-54.
- [16] Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP *et al.* Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):734-46.
- [17] Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440(2):134-8.
- [18] Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer Jr WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361(9352):125-9.
- [19] Dauplat MM, Penault-Llorca F. Classification of preinvasive breast and carcinoma *in situ*: doubts, controversies, and proposal for new categorizations. *Bull Cancer* 2004;91(4):S205-10.
- [20] Euhus DM. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. *Breast J* 2001 Jul-Aug;7(4):224-32.

- [21] Boughey JC, Hartmann LC, Anderson SS, Degnim AC, Vierkant RA, Reynolds CA, Frost MH, Pankratz VS. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28(22):3591-6.
- [22] Ko E, Han W, Lee JW, Cho J, Kim EK, Jung SY, Kang MJ, Moon WK, Park IA, Kim SW, Kim KS, Lee ES, Min KH, Kim SW, Noh DY. Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Nov;112(1):189-95.
- [23] Bendifallah S, Defert S, Chabbert-Bufferet N, Maurin N, Chopier J, Antoine M, Bezu C, Touche D, Uzan S, Graesslin O, Rouzier R. Scoring to predict the possibility of upgrades to malignancy in atypical ductal hyperplasia diagnosed by an 11-gauge vacuum-assisted biopsy device: an external validation study. *Eur J Cancer* 2012 Jan;48(1):30-6.
- [24] Bendifallah S, Chabbert-Bufferet N, Maurin N, Chopier J, Antoine M, Bezu C, Uzan S, Rouzier R. Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed with ductal intraepithelial neoplasia, grade 1B. *Anticancer Res* 2012 Aug;32(8):3571-9.
- [25] Recommandations pour la pratique clinique Nice-Saint-Paul-de-Vence 2011 « Cancers du sein : recommandations et veille bibliographique ». *Oncologie* 2011;13:609-617.
- [26] Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5:263-8.
- [27] Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003;10:113-24.
- [28] Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M *et al.* Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted *versus* the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2497-501.
- [29] Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA *et al.* Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:684-90.
- [30] Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA *et al.* Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. *Arch Surg* 2003;138:619-22.
- [31] Rao A, Parker S, Ratzer E, Stephens J, Fenoglio M. Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. *Am J Surg* 2002;184:534-7.
- [32] Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL *et al.* Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003;119:248-53.
- [33] Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1017-21.
- [34] Foregaard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C *et al.* Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008;196(3):339-45.
- [35] Ancona A, Capodiecchi M, Galiano A, Mangieri F, Lorusso V, Gatta G. Vacuum-assisted biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia and patient management. *Radiol Med* 2011 Mar;116(2):276-91.
- [36] Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S *et al.* An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer* 1996;78(11):2340-2345.
- [37] Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, Lehman CD. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology* 2010 Jun;255(3):723-30.
- [38] Allison KH, Eby PR, Kohr J, DeMartini WB, Lehman CD. Atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted breast biopsy: suspicion for ductal carcinoma *in situ* can stratify patients at high risk for upgrade. *Hum Pathol* 2011 Jan;42(1):41-50.
- [39] Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E, Bellomi M. Stereotactic

- vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Nov;195(5):1255-60.
- [40] Deshaies I, Provencher L, Jacob S, Côté G, Robert J, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Vachon E, Diorio C. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast* 2011 Feb;20(1):50-5.
- [41] Wagoner MJ, Laronga C, Acs G. Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma *in situ* in subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 2009;131(1):112-121.
- [42] Forgeard C, Benchaib M, Guerin N *et al.* Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008;196(3):339-345.
- [43] Bedei L, Falcini F, Sanna PA, Casadei Giunchi D, Innocenti MP, Vignutelli P, Saragoni L, Folli S, Amadori D. Atypical ductal hyperplasia of the breast: the controversial management of a borderline lesion: experience of 47 cases diagnosed at vacuum-assisted biopsy. *Breast* 2006 Apr;15(2):196-202.
- [44] Sneige N, Lim SC, Whitman GJ *et al.* Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(2):248-253.
- [45] Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(8):1017-1021.
- [46] Adrales G, Turk P, Wallace T, Bird R, Norton HJ, Greene F. Is surgical excision necessary for atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by Mammotome? *Am J Surg* 2000;180(4):313-315.
- [47] Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast* 2008;17(6):623-30.
- [48] Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Samsir A *et al.* Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ* diagnosed on core needle biopsy? A report of 38 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132: 979-83.
- [49] Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:949-54.
- [50] Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma *in situ* in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008;21(10):1208-16.
- [51] Lavoué V, Graesslin O, Classe JM, Fondrinier E, Angibeau H, Levêque J. Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast* 2007;16:533-9.
- [52] INCa <http://www.e-cancer.fr>.
- [53] Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma *in situ* in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008;21(10):1208-16.